

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker dengan insidensi tertinggi di dunia yang menyerang wanita. Faktor risiko kanker payudara termasuk faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti ras, etnis, genetik dan usia dan faktor yang dapat dimodifikasi antara lain diet, aktivitas fisik, hormon, serta faktor reproduksi wanita. Kadar hormon steroid seksual endogen yang bersirkulasi seperti estradiol (E2) berkaitan dengan risiko kanker payudara pada wanita pasca menopause.¹⁻³

Berdasarkan data GLOBOCAN (*Global Cancer Statistics*) tahun 2020, kanker payudara pada wanita menempati peringkat pertama dengan estimasi kasus baru sebesar 2.3 juta di dunia.⁴ Kanker payudara pada wanita menempati peringkat ke-5 penyebab kematian dengan tingkat mortalitas 6,9%.⁴ Pada pria kematian terkait kanker payudara hanya sebesar 0,2% dari keseluruhan kasus dan jarang terjadi dengan prevalensi 1% dari keseluruhan kasus global.⁵ Di Indonesia, kanker payudara menempati peringkat pertama penyebab kematian pada wanita. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* 2018 dari WHO menunjukkan kanker payudara merupakan kasus kanker terbanyak di Indonesia dengan 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker.⁶

Kanker payudara memiliki jumlah kasus tertinggi di Indonesia sebesar 65.858 kasus atau sekitar 16,6% dari total 396.914 kasus kanker dengan jumlah kematian 22 ribu kasus. Sebanyak 70% kasus dideteksi dalam stadium lanjut yaitu

stadium III dan IV, akibatnya angka kematian menjadi tinggi akibat penanganan yang terlambat dan pembiayaan membengkak. Oleh sebab itu, Kemenkes melakukan upaya penanggulangan terhadap penyakit kanker yang dituangkan pada Rencana Aksi Nasional Kanker 2022 dengan rincian menargetkan 80% perempuan usia 30-50 tahun untuk deteksi dini kanker payudara sehingga setidaknya 40% kasus terdiagnosis sedini mungkin.^{7,8}

Selain tindakan promotif dan preventif, upaya pengendalian kanker juga dilakukan melalui terapi. Tindakan terapi utama terdiri dari manajemen operatif, radiasi, dan kemoterapi. Kemoterapi merupakan pilihan terapi pada kanker payudara stadium lanjut, beberapa kombinasi regimen yang paling sering digunakan, antara lain: *Fluorouracil*, *Adriamycin*, dan *Cyclophosphamide* (FAC); *Fluorouracil*, *Epirubicin*, dan *Cyclophosphamide* (FEC); *Adriamycin* dan *Cyclophosphamide* (AC); dan *Cyclophosphamide*, *Methotrexate*, dan *Fluorouracil* (CMF). Kemoterapi neoadjuvant sebelum tindakan operatif meningkatkan luaran pada pasien dengan kanker payudara stadium lanjut. Berdasarkan penelitian respon kemoterapi neoadjuvan sebesar 80% dengan respon klinis komplit 36%.⁹

Kemoterapi berbasis antrasiklin adalah salah satu agen antikanker dengan efikasi yang baik untuk kanker payudara stadium awal dan akhir. *Adriamycin* (ADR) merupakan antibiotik golongan antrasiklin yang banyak digunakan sebagai agen kemoterapi. *Adriamycin* umumnya digunakan dalam bentuk kombinasi dengan agen antikanker lain seperti siklofosfamid, cisplatin, dan 5-FU.^{10,11} Siklofosfamid merupakan agen ankilasi yang termasuk dalam subklasifikasi oxazophosphorine. Regimen ini berfungsi untuk mematikan sel, agen ini dapat masuk dalam lingkaran metabolisme DNA dan menghentikan metabolisme tersebut serta menghentikan

transkripsi RNA dengan memutus rantai fusi asam nukleat. Efek samping dari penggunaan regimen ini antara lain mual, muntah, supresi sumsum tulang belakang, diare, penghitaman pada kulit dan kuku, rambut rontok, dan letargi.¹²

Terdapat dua regimen berbasis *adriamycin* dan siklofosfamid yang sering digunakan sebagai terapi kanker payudara yaitu FAC dan AC. Peningkatan dosis kemoterapi antarasiklin diketahui tidak meningkatkan efikasi secara signifikan.¹³ Pada penelitian lainnya kombinasi kemoterapi antrasiklin pada kanker payudara stadium lanjut memberikan respon komplit klinis sebesar 50%-70% dan 3%-16% dengan respon komplit histopatologi terjadi peningkatan apoptosis berdasarkan ekspresi HER2.⁹

Respon kemoterapi dapat diukur menggunakan beberapa kriteria dengan ukuran tumor, gambaran patologi ataupun dengan gambaran radiologi. Kriteria tersebut antara lain kriteria WHO menggunakan ukuran tumor, Kriteria *Response Criteria in Oncologic Imaging* (RECIST) menggunakan gambaran radiologi CT-*scan* atau MRI, dan berdasarkan gambaran histopatologi pasien menggunakan pewarnaan histopatologi seperti ekspresi HER2, Ki-67, p53, dll. Kriteria tersebut kemudian membagi respon terapi menjadi respon komplit, respons parsial, penyakit progresif, dan penyakit stabil.¹⁴ Salah satu gambaran histologi yang dapat menentukan respon kemoterapi adalah indeks apoptosis dan ekspresi caspase 3.

Efektivitas kemoterapi yang belum maksimal, meningkatkan penelitian untuk mengidentifikasi cara meningkatkan efikasi kemoterapi dengan efek samping yang minimal. Berbagai upaya dilakukan dengan menerapkan terapi komplementer. Terapi komplementer atau *Complementary Alternative Medicine* (CAM) adalah

terapi tambahan pada terapi konvensional. Salah satu jenis terapi komplementer yaitu: terapi herbal dengan menggunakan ekstrak tanaman.

Berbagai macam cara dilakukan untuk meningkatkan efikasi kemoterapi kanker, salah satunya adalah meningkatkan efek apoptosis. Berbagai bahan alam yang telah dieksplorasi yang memiliki efek meningkatkan apoptosis pada kanker payudara antara lain kembang sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis*), buah tanaman jarak (*Ricinus communis*), buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*), daun barucina (*Artemisia vulgaris*), buah okra (*Abelmoschus esculentus* L.). Berbeda dengan tanaman lainnya yang memiliki mekanisme kerja mengurangi ROS dengan senyawa flavonoid, tanaman okra memiliki zat lain yaitu protein lektin yang berfungsi untuk menginduksi apoptosis pada sel kanker.¹⁵⁻¹⁸

Tanaman okra (*Abelmoschus esculentus* L.) merupakan semak tahunan yang dibudidayakan sebagian besar di daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia. Selain sebagai bahan pangan, ekstrak biji okra dan buah okra memiliki kemampuan sebagai penangkal radikal bebas dan anti kanker. Diketahui ekstrak air dan metanol dari biji dan buah okra memiliki jendela toksisitas yang luas sehingga aman untuk digunakan.¹⁹ Berdasarkan uji coba pemberian ekstrak etanol buah okra pada model tikus dengan kanker payudara, didapatkan penurunan diameter dan penurunan jumlah vaskularisasi kanker.²⁰

Kandungan flavonoid, isoquercentin dan quercentin-3-O-gentiobiose, lektin dan pektin yang tinggi pada ekstrak okra sering diteliti manfaatnya sebagai anti kanker.²¹ Lektin adalah kelompok protein pada tanaman yang diketahui memiliki efek untuk menghentikan siklus sel dan mengkativasi kaskade caspase secara laboratoris. Diketahui juga lektin pada ekstrak buffer panas buah okra

bermanfaat pada kanker lain seperti melanoma dengan berinteraksi dengan Gal-3 untuk menghentikan siklus sel pada fase G2/M.²²

Berdasarkan uraian di atas, belum terdapat penelitian yang menggunakan ekstrak okra sebagai terapi komplementer kemoterapi dan belum ada penelitian komparasi pemberian ekstrak okra dengan kemoterapi kanker. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi keilmuan mengenai kandungan lektin pada ekstrak buah okra hijau pada kanker payudara serta kemungkinan penggunaannya sebagai salah satu zat komplementer atau tambahan pada kemoterapi terhadap kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Dari hal-hal tersebut di atas maka dapat kami rangkum beberapa permasalahan yaitu:

1.2.1 Masalah Umum

Apakah pemberian ekstrak buah okra hijau dapat meningkatkan respon apoptosis terhadap kemoterapi adriamisin-siklofosfamid pada tikus adenokarsinoma mammae?

1.2.2 Masalah Khusus

1. Apakah terdapat peningkatan indeks apoptosis antara tikus adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamisin-siklofosfamid dan diberi tambahan ekstrak buah okra hijau?

2. Apakah terdapat peningkatan ekspresi caspase-3 antara tikus adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamisin-siklofosfamid dan diberi tambahan ekstrak buah okra hijau?
3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi caspase-3 dan indeks apoptosis pada tikus adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamisin-siklofosfamid dan diberi tambahan ekstrak buah okra hijau?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis peningkatan respon sel kanker terhadap kemoterapi adriamisin-siklofosfamid pada tikus dengan adenokarsinoma mammae yang diberi ekstrak buah okra hijau.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan indeks apoptosis antara tikus adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamisin-siklofosfamid dan diberi tambahan ekstrak buah okra hijau.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi caspase-3 antara tikus adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamisin-siklofosfamid dan diberi tambahan ekstrak buah okra hijau.
3. Menganalisis hubungan antara indeks apoptosis dan ekspresi caspase-3 pada tikus adenokarsinoma mammae yang diberi kemoterapi adriamisin-siklofosfamid dan diberi tambahan ekstrak buah okra hijau.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi keilmuan mengenai kandungan ekstrak buah okra hijau dalam kaitannya sebagai tambahan dalam kemoterapi AC pada kasus kanker payudara.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi mekanisme kerja ekstrak buah okra hijau dalam meningkatkan kemampuan apoptosis dari regimen kemoterapi AC pada kasus kanker payudara.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut di terapi dan penyakit kanker payudara.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Orisinalitas Penelitian

No	Peneliti	Tempat	Judul	Desain Penelitian	Jumlah Sampel	Tujuan	Hasil
1	Hutahaeen, Salomo; Ilyas, Syafruddin; Tanjung, Masitta; Rahayu, Suci; Putri, SRM ²⁰	Fakultas MIPA dan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Indonesia	Pengaruh Ekstrak Etanol Buah Okra (<i>Abelmoschus esculentus</i> (L.) Moench) terhadap Pertumbuhan Tumor Mamae Tikus (<i>Rattus sp.</i>) yang Diinduksi Oleh Benzo(A)Pyrene	Eksperimen-tal.	30 ekor tikus (<i>Rattus sp.</i>) strain wistar.	Untuk mengetahui potensi Okra (<i>Abelmoschus esculentus</i> L. (Moench)) dengan menguji efek ekstrak etanol buah okra terhadap perkembangan tumor mamae pada tikus yang diinduksi senyawa <i>Benzo(a)Pyrene</i> secara <i>in vivo</i>	Secara morfologi pemberian ekstrak etanol buah okra berpengaruh signifikan terhadap berat badan tikus, berat tumor tikus dan diameter tumor tikus. Secara histologis, ekstrak etanol buah okra juga berpengaruh signifikan terhadap vaskularisasi kelenjar mamae, diameter duktus intralobularis dan rerata jumlah butir hitam AgNor pada kelenjar mamae

2.	Chaemsawang, W; Prasongchean, W; Papadopoulos, KI; Ritthidej, G; Sukrong, S; Wattanaarsakit, P. ²³	<i>Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand</i>	<i>The Effect of Okra (Abelmoschus esculentus (L.) Moench) Seed Extract on Human Cancer Cell Lines Delivered in Its Native Form and Loaded in Polymeric Micelles</i>	Eksperimen -tal	3 garis sel karsinoma : garis sel kanker payudara manusia (MCF-7), kanker hepatoseluler manusia (HepG2), dan garis sel karsinoma serviks manusia (HeLa)	Untuk menjelaskan komposisi fitokimia ekstrak biji okra dan mempelajari aktivitas antikanker dari fraksi kaya flavonoidnya, yang diberikan dalam bentuk aslinya serta dalam bentuk misel polimer dengan kelarutan yang ditingkatkan, dalam tiga garis sel karsinoma.	Efek sitotoksik yang diamati OSE pada garis sel kanker menunjukkan dosis dan proliferasi sel yang bergantung pada waktu dan penghambatan migrasi masuk akal karena penghambatan produksi VEGF, yang mengarah ke apoptosis dan kematian sel, mungkin karena empat senyawa flavonoid yang tercatat dalam penelitian saat ini, salah satunya yaitu isoquercitrin.
3.	Deng, Yuanle; Li, Sha; Wang, Meng; Chen, Xiaotong; Tian, Li; Wang, Liqun; Yang, Wenyu; Chen, Lezhang; He, Fang; Yin, Wenya. ²⁴	<i>West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu,</i>	<i>Flavonoid-rich extracts from okra flowers exert antitumor activity in colorectal cancer through induction of mitochondrial dysfunction-associated</i>	Eksperimen -tal	4 garis sel: garis sel CRC manusia (HCT116 and DLD-1), garis sel CRC murine (CT26), dan sel epitel kolon normal (NCM460)	Untuk mengevaluasi efek ekstrak bunga okra (AFE) dan mekanisme yang mendasarinya pada pertumbuhan sel kanker kolorektal (CRC) <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> .	AFE menghambat proliferasi sel CRC dengan menginduksi disfungsi mitokondria, yang dihasilkan dari aktivasi p53 dan induksi apoptosis dan penuaan, dan menghambat degradasi autophagic. Selanjutnya, AFE menghambat migrasi dan invasi sel CRC dengan mengatur keseimbangan level ekspresi MMP2/TIMP2 dan MMP9.

				(LHRHa) + tamoxifen		Pemberian AFE sebagai agen pencegahan mencapai efek antitumor yang lebih efektif daripada agen terapeutik dalam model tikus <i>xenograft</i> .	
4.	Hayaza, Suhailah; Wahyuningsih, Sri Puji Astuti; Susilo, Raden Joko Kuncoroningrat; Permanasari, Adita Ayu; Husen, Saikhu Akhmad; Winarni, Dwi; Punnapayak, Hunsa; Darmanto, Win. ²²	<i>Faculty of Science and Technology, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia</i>	<i>Anticancer activity of okra raw polysaccharides extracts against human liver cancer cells</i>	Eksperimen- tal	Kultur dari sel <i>Huh7it</i> dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan.	Untuk mengkaji polisakarida ekstrak okra mentah (<i>Abelmoschus esculentus L.</i>) sebagai agen antikanker terhadap sel kanker hati manusia.	ORPE menghambat proliferasi sel <i>Huh7it</i> secara signifikan dan menginduksi apoptosis. Perlakuan ORPE dengan ekstrak 600 g/mL menyebabkan 5,82 % apoptosis akhir dan 5,62% apoptosis awal. Penghentian siklus sel terjadi selama fase G0/G1.

Adapun perbedaan dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti berupa:

1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *post test only control group design*.

2. Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan tikus *strain Sprague dawley* usia 4 minggu dengan berat 100-150 gram yang diinduksi DMBA 20 mg/kgBB dalam 0,5 ml minyak jagung secara per oral 2 kali seminggu selama 5 minggu.

3. Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian ekstrak okra hijau dan agen kemoterapi adriamisin-siklofosfamid, sedangkan variabel terikat pada penelitian ini adalah ekspresi caspase-3 dan indeks apoptosis.

4. Lokasi Penelitian

Lokasi pembuatan ekstrak buah okra hijau dilakukan di Departemen Kimia FSM UNDIP. Perlakuan pada tikus dan proses pengambilan jaringan dilakukan di Laboratorium Pangan Universitas Gajah Mada Yogyakarta, proses pembuatan blok parafin, pewarnaan HE dan pewarnaan immunohistokimia dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK UGM/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.